Aus dem Physiologischen Institut zu Giessen.

STUDIEN ÜBER DEN HERZTETANUS.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät

der

Grossherzoglich Hessischen Ludwigs-Universität zu Giessen

vorgelegt von

CARL DREYER
Oberveterinär in der Schutztruppe für Südwestafrika.

Giessen 1906
Hof- und Universitäts-Druckerei, Otto Kindt, Giessen.

Aus dem Physiologischen Institut zu Giessen.

STUDIEN ÜBER DEN HERZTETANUS.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät

der

Grossherzoglich Hessischen Ludwigs-Universität zu Giessen

vorgelegt von

CARL DREYER
Oberveterinär in der Schutztruppe für Südwestafrika.

GIESSEN 1906
Hof- und Universitäts-Druckerei, Otto Kindt, Giessen.

Gedruckt mit Genehmigung der vereinigten medizinischen Fakultät zu Giessen.

Referent: Professor Dr. Frank.

Meiner lieben Mutter!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154004_0253

Es unterliegt seit den Untersuchungen von Bowditch, Kronecker (Ludwigs Laboratorium) und Marey keinem Zweifel, dass während eines Herzschlages die Erregbarkeit des Herzmuskels in eigentümlicher Weise und in engem Anschluss an den äusseren Ausdruck der Tätigkeit des Muskels, der Muskelkontraktion, wechselt. Diese Veränderung ist von wesentlicher Bedeutung für die Rhythmizität der Tätigkeit des Herzmuskels. Aus ihr resultiert die Erscheinung der refraktären Periode und sie bedingt die Schwierigkeit, den Herzmuskel in den tetanischen Zustand zu versetzen.

Schon öfter hat man darauf hingewiesen, dass diese Eigenschaft dem Herzmuskel nicht allein zukommt, sondern dass man auch bei der Zuckung des Skelettmuskels von einer refraktären Periode sprechen kann. Andrerseits sind, nachdem schon in früherer Zeit, aber ohne ausreichenden Gund, die Tetanisierbarkeit des Herzmuskels in Arbeiten behauptet worden ist, deren Ergebnisse durch die Untersuchungen von Kronecker und Marey vollständig überholt worden sind, in neuerer Zeit zunächst von Ringer und Sainsbury, dann von Otto Frank und Walther einige merkwürdige Tatsachen aufgefunden worden, die zeigen, dass unter Umständen der Herzmuskel in tetanischen Zustand versetzt werden kann, oder was dasselbe ist, dass die refraktäre Periode soweit ver-

kürzt werden kann, dass bei zweckmässiger Reizung eine mehr oder minder vollständige Verschmelzung der Einzelzuckungen eintreten kann. Dann kann es auch zu einer Superposition der Zuckungen kommen.

Von Herrn Otto Frank sind bald nach der Ausgabe der soeben zitierten Abhandlung weitere Beobachtungen, insbesondere über die Wirkung des Helleboreïn in der geschilderten Richtung gemacht worden. Sie werden in der nachfolgenden Arbeit verwertet und ergänzt durch eine eingehende Untersuchung. Ausserdem ist in der Zwischenzeit eine Abhandlung von Straub und Rhodius, ferner von Rohde über das angegebene Problem erschienen.

Meine Untersuchungen erstreckten sich auf verschiedene Fragen, die aber alle wesentlich nach der Richtung in Angriff genommen sind, die ich soeben charakterisiert habe. Ich fasse sie daher unter dem gemeinsamen Titel: Studien über den Herztetanus zusammen.

Methodik.

Die Untersuchungen — ca. 70 an der Zahl — wurden nach der Engelmann'schen Suspensionsmethode am Ventrikel des ausgeschnittenen Froschherzens angestellt (Rana temporaria und esculenta) und hatten zunächst den Zweck, die Wirkung des Helleboreïn auf die Tetanisierbarkeit des Herzens einer näheren Prüfung zu unterziehen. Da das Betupfen des Präparats mit einer Helleboreïn-Lösung, wie es in den ersten Versuchen gemacht wurde, ein sehr unsicheres Resultat bezüglich der Vergiftung ergab, so wurde die Vergiftung später in der Weise vorgenommen, dass das Herz vollständig in eine Ernährungsflüssigkeit mit Helleboreïn-Zusatz — Ringersche Lösung mit $^1/_2\%$ Traubenzucker — eingetaucht

wurde. Zu diesem Zweck wurde das ganze ausgeschnittene Herz auf eine von der Aorta aus möglichst tief in den Bulbus eingeführten kleinen Kanüle festgebunden und in einem weiten, unten mit einem Gummipfropfen verschlossenen und mit der oben erwähnten Flüssigkeit gefüllten Glasrohr untergebracht. Der Gummipfropfen war mit 2 Durchbohrungen versehen, die eine für ein Abflussrohr, um die Flüssigkeit bei Bedarf bequem ablassen zu können, die andere zum Durchführen einer dünnen Messingstange, auf welche die Kanüle mit dem Herzen gesteckt wurde. Auf die Spitze des Ventrikels wurde eine kleine, sehr leichte Drahtklemme gesetzt, die mittels eines dünnen Seidenfadens an einem darüber befindlichen Schreibhebel von 10 cm Länge angriff, der ein Trägheitsmoment von 2.3 hatte und die Exkursionen in zehnfacher Vergrösserung aufschrieb. Belastung bei den ersten Versuchen 2 g, später meistens 5 g in einem Abstand von 3 mm von der Achse. Die Reizung erfolgte durch Induktionsstrom, der von der einen Seite her dem Präparat durch die Messingstange und die Kanüle zugeleitet wurde, als zweite Elektrode diente ein von oben her aussen im oberen Drittel des Ventrikel angelegter Platindraht. Stromquelle ein Akkumulator-Element von 2 Volt Spannung; durch Einschalten mehrerer Elemente und Änderung des Rollenabstandes des Schlitteninduktoriums konnte die Stromstärke beliebig verändert werden. In dem primären Strom befanden sich ausser einem kleinen von Herrn O. Frank konstruierten Reizmarkierungsmagneten der Wagner'sche Hammer des Schlitteninduktoriums und eine Jacquet'sche Uhr, die beide nach Belieben aus- und eingeschaltet werden konnten. Diese Art der Anordnung gestattete Reizungen mit einzelnen Induktionsschlägen, Reizungen mit Intervallen von $^1/_5$" (Jacquet'sche Uhr) oder Reizungen in sehr rascher Folge vorzunehmen. Zur Anwendung kamen nur Öffnungsschläge; die Schliessungs-

ströme waren dadurch abgeblendet, dass in den sekundären Strom ein Pflüger'scher Stromwähler eingeschaltet war. Da indessen letztere Vorrichtung eine vollständige Abblendung nicht mit Sicherheit bewirkte, wurde bei den zur Bestimmung der refraktären Periode notwendigen Einzelreizungen seine Wirkung verbessert durch Vergrösserung der Massen (Aufsetzen von Bleigewichten auf die Enden der Hebelarme). Dadurch wird die Bewegung des Hebels an dem Pflüger'schen Stromwähler entsprechend verzögert, sodass die Abblendung des sekundären Stroms in einem genügenden Zeitintervall hinter dem Öffnen oder Schliessen des primären Stroms bewirkt wird. Ausserdem wurde bei diesen Versuchen der Magnet des Pflüger'schen Stromwählers vollständig aus dem primären Strom aus- und in einen besonderen Stromkreis eingeschaltet, der zugleich mit dem primären Kreis durch einen Doppelschlüssel geöffnet oder geschlossen wurde. Ergreift man diese Massregel nicht, so entstehen durch die Bewegungen des Ankers an dem Pflüger'schen Stromwähler Schwankungen in dem magnetischen Kraftfeld des primären Stroms, die zu ganz unkontrollierbaren Induktionswirkungen führen. Eine abmessbare Induktionswirkung ist niemals zu erzielen. Mit unserer Anordnung gelang es, den Schliessungsstrom mit genügender Sicherheit abzublenden.

Die Zeitschreibung geschah durch einen kleinen Markiermagneten und einen Unterbrecher, der durch den Anker eines kleinen Weckeruhrwerks getrieben wurde. Sie lieferte 0,6" = Marken.

Obwohl bei dieser Methode sehr oft auch die Kontraktionen des Vorhofs in den Kurven mit enthalten sind, wurden sie doch, da nicht gesondert aufgeschrieben, bei den Untersuchungen ausser Betracht gelassen; es beziehen sich also alle Ausführungen dieser Arbeit nur auf den Ventrikel des Froschherzens.

1. Allgemeines über die refraktäre Periode.

Da für das Zustandekommen des Tetanus des Herzmuskels die refraktäre Periode von wesentlicher Bedeutung ist, so sei hier kurz das Wichtigste zusammengestellt, was uns bisher über diese Erscheinung bekannt ist. Gleichzeitig möchte ich vorweg bemerken, dass eine merkwürdige schon von Herrn O. Frank mehrfach beobachtete Abweichung auch bei meinen Versuchen gefunden und genauer untersucht werden konnte.

Durch die Untersuchungen von Kronecker, besonders aber von Marey ist festgestellt worden, dass die Erregbarkeit des Herzens während seiner Zusammenziehung abnimmt, um während der Erschlaffung wieder auf die frühere Höhe anzusteigen; die Zeit der herabgesetzten Erregbarkeit nannte Marey die refraktäre Periode. Die Untersuchungen von Marey wurden später von Engelmann einer eingehenden Nachprüfung unterzogen, teilweise berichtigt und in mancher Hinsicht ergänzt. Darnach kommt die refraktäre Periode nicht bloss dem Vorhof und Ventrikel zu, sondern allen pulsierenden Herzabschnitten, auch jedem einzelnen Stück des zerschnittenen Ventrikels; ihre Länge hängt ausser vom Zustand des Präparats von der Stärke der verwendeten Reize ab.

Was die refraktäre Phase des Vorhofs betrifft, so fand Engelmann die Angaben von Lovén bestätigt: „Während ihrer Systole und etwa 0,1" vorher sind die Vorhöfe für jeden Reiz unempfindlich; während ihrer Diastole sind sie in einem Zeitabschnitt, welcher der Systole der Kammer entspricht, erregbar. Erst auf dem Gipfel der Vorhofsystole konnten Reize wieder Erfolg haben, doch auch diese nur, wenn sie sehr stark waren; schwächere lösten eine Vorhofsystole erst bei späterem Einsetzen aus,

oft erst lange nach Ablauf der Vorhofsdiastole, um so später, je schwächer sie waren." (Engelmann.)

„Die Anspruchsfähigkeit des Ventrikels schwindet unmittelbar (höchstens 0,05") vor Anfang der Systole, im Anfang des Stadiums der latenten Reizung, kehrt erst kurz vor Beginn der Diastole, etwa 0,1" vor dem Gipfel der Kurve, zurück und wächst dann bis wenigstens 0,2" über das Ende der Diastole hinaus, vielleicht auch noch länger. In jedem Fall ist bei dem normal schlagenden, blutdurchströmten Herzen die Reizbarkeit des Ventrikels nicht schon während der Diastole wieder so gross geworden, wie sie werden könnte, falls nicht eine neue Erregung sie alsbald wieder herabsetzte". (Engelmann.) Diese Zunahme der Erregbarkeit soll zuerst rasch, dann langsamer erfolgen, ist aber noch nicht genauer erforscht. Im Gegensatz zu Marey's Ansicht, dass die Erregbarkeit während der Systole nur stark herabgesetzt sei, fand Engelmann, dass es eine absolut refraktäre Periode von der oben beschriebenen Dauer gibt, dass während dieser Zeit auch durch die stärksten Reize keine Extrasystole auszulösen war. Wenn die Elektroden nicht an die Herzspitze, sondern an die Atrioventrikulargrenze angelegt sind, so gelingt es zwar zuweilen, anscheinend schon während der Systole durch Reizung des Ventrikels eine Extrasystole auszulösen, indessen konnte Engelmann zeigen, dass diese nicht durch direkte, sondern durch indirekte Reizung vom Vorhof aus zustande kommen. Bei meinen Versuchen zur Bestimmung der refraktären Periode konnten solche Fälle gleichfalls des Öftern beoachtet werden. Sie fallen sofort durch eine ausserordentlich lange Latenzzeit auf.

Die Dauer der refraktären Periode kann durch verschiedene Umstände verändert werden: verkürzt wird sie durch Erwärmung (Kronecker), durch lange Versuchs-

dauer (Ringer und Sainsbury, Otto Frank, Trendelenburg, Walther), durch häufige Reizung (Ringer und Sainsbury), durch Natronsalze (dieselben), bei Muskarin-Vergiftung (Walther) und bei Vergiftung durch Chloralhydrat (Rohde); verlängert wird sie durch Abkühlung (Kronecker) und durch Kalisalze (Ringer und Sainsbury). Im übrigen hängt die Länge der refraktären Periode von der Stärke des verwendeten Reizes ab; starke Reize können schon nahe dem Gipfel der Kurve gleich nach Beginn der Diastole eine Extrasystole auslösen, während schwache noch unwirksam sind. Um daher bei vergleichenden Untersuchungen über die Länge der refraktären Periode zu richtigen Resultaten zu kommen, ist es nötig, physiologisch gleichwertige Reize anzuwenden, d. h. Schwellenreize, die von Zeit zu Zeit erneut zu bestimmen sind (Walther, Trendelenburg).

Trendelenburg fand weiter noch einige bemerkenswerte Tatsachen über die Länge der refraktären Periode der Extrasystole, die nach seinen Untersuchungen stets kürzer ist als die der Hauptsystole. „Sowohl Reizverstärkung als auch Verlängerung der Versuchsdauer verkürzt bei gleichwertigen Reizen die refraktäre Periode der Extrasystole verhältnismässig stärker als die der Hauptsystole.“ Hierfür ist nach Trendelenburg's Ansicht die verschiedene Länge der Haupt- und Extrasystole von Einfluss und er kommt zu der „Annahme, dass bei Verkürzung der Kontraktionsdauer durch irgend welche Umstände (bei gleichbleibenden sonstigen Bedingungen) die refraktäre Periode absolut verkürzt wird, oder mit anderen Worten, die refraktäre Periode steht in festliegender Beziehung zur Kontraktionsphase, sodass sie, wenn lediglich die Kontraktionsdauer geändert wird, immer am entsprechenden Punkt der Kontraktionsdauer ihr Ende erreicht, also relativ zur Kontraktionsphase gleichbleibt. Je kürzer die Kontraktion, desto kürzer die refraktäre Periode.“

Eine merkwürdige Abweichung von dem vorhin beschriebenen Verlauf der refraktären Periode wurde, wie schon anfangs bemerkt, bei meinen Untersuchungen gefunden und etwas genauer erforscht. Von Herrn Otto Frank war schon vor mehreren Jahren gelegentlich anderer Untersuchungen wiederholt die merkwürdige Beobachtung gemacht, dass bei tetanischer Reizung des unvergifteten blutdurchströmten Froschherzens die beiden ersten Zuckungen unter Superposition verschmelzen; O. Frank beobachtete dabei, dass in solchen Fällen die Ventrikelbasis, die sonst immer wieder rasch erschlafft, noch kurze Zeit in Kontraktion blieb. Dieselbe Erscheinung der Superposition war auch sehr oft bei meinen Untersuchungen zu beobachten, wenn der noch in keiner Weise geschädigte Herzmuskel vor der Vergiftung tetanisch gereizt wurde, und es schien, als ob diese stets dann eintrat, wenn die Reizung kurz vor oder bei Beginn der Systole einsetzte. Bei den vergleichenden Untersuchungen über die Länge der refraktären Periode, die bei rasch rotierender Trommel aufgeschrieben wurden, konnte dann dieselbe Erscheinung unter den gleichen Verhältnissen — Herz unvergiftet und vollständig intakt — auch durch Einzelreizung ausgelöst und ihre Beziehungen zum Kontraktionsverlauf genauer ermittelt werden. Fällt nämlich der Reiz kurz vor den Beginn der Systole, so ist er unwirksam. Fällt er dagegen gerade in den Beginn der Systole, so tritt eine Erhöhung der gerade einsetzenden Kontraktion ein mit nachfolgender kompensatorischer Pause. Die Zeit, innerhalb welcher der Reiz in solcher Weise wirksam ist, konnte ziemlich genau bestimmt werden; es ist das erste Drittel der Systole, und wenn es gelingt, dem Ventrikel während dieser Zeit einen Reiz zuzusenden, so wird die eben erwähnte Erscheinung mit konstanter Regelmässigkeit ausgelöst: Keine Extrazuckung, dagegen Superposition der normalen Zuckung mit darauf

folgender kompensatorischer Pause. Es scheint sich also um eine Summation des natürlichen und des Extrareizes zu handeln. Was die Stärke des Reizes betrifft, so genügten Schwellenreize, um diese Erscheinung auszulösen. (Siehe Abbildung Nr. 1.)

Bei Durchsicht der einschlägigen Literatur konnte ich nicht finden, dass diese Tatsache schon bekannt ist. Beobachtungen über kompensatorische Pause ohne Extrazuckung sind allerdings schon mehrfach gemacht und teilweise näher beschrieben (Langendorff, Engelmann, Kaiser, Bethe), aber von einer Superposition der normalen Zuckung wird dabei nichts erwähnt.

Nach Engelmann können bei Reizung des Ventrikels durch rückläufige (antiperistaltische) Leitung Kontraktionen des Vorhofes auftreten, die ihrerseits dann eine kompensatorische Pause des Ventrikels herbeiführen können. Besonders leicht soll das bei direkter Reizung des Sinus auch eintreten.

Ähnliche Beobachtungen wurden von Kaiser mehrfach gemacht und näher untersucht. Er fand, dass, während man im allgemeinen durch Reizung des Vorhofs auch eine Extrakontraktion des Ventrikels auslösen konnte, diese Extrakontraktion bisweilen ausblieb, wohl aber eine kompensatorische Pause sich zeigte, und zwar regelmässig dann, wenn die vom Vorhof ausgehende Erregung noch in die refraktäre Periode des Ventrikels fiel. Die beigegebenen Kurven lassen dies auch deutlich erkennen, es fehlt indessen die von uns beobachtete Superposition. Die Kontraktionen des Vorhofs und des Ventrikels sind bei Kaiser getrennt aufgeschrieben, und es könnte nun der Einwurf erhoben werden, dass die von mir beobachtete Superposition auf eine Verschmelzung der Kontraktion des Ventrikels mit einer durch rückläufige Leitung entstandenen Vorhofskontraktion zurückzuführen sei, dass nämlich der im An-

fang der Systole des Ventrikels gegebene Reiz auf den Vorhof, der zu dieser Zeit schon wieder erregbar ist, übergegangen sei und eine mit der Systole des Ventrikels noch zusammenfallende Kontraktion desselben hervorgerufen habe. Diese Erklärung scheint mir indessen nicht

No. 1.

Normale und erhöhte Kurve übereinander gezeichnet.
(Abbe'scher Zeichenapparat.)
Der die Kurve schneidende Bogen gibt den Moment der Reizung an.
Versuch No. 35b. Beobachtung m.

haltbar, denn in diesem Falle müsste sich doch das Einsetzen der Vorhofskontraktion auf der Kurve bemerkbar

machen, diese zeigt aber nicht die geringste Veränderung; auch müsste, falls diese Erklärung richtig sein sollte, die Erhöhung der Kontraktion gerade der Höhe der Kontraktion des Vorhofs entsprechen, dies trifft aber nicht zu, wie aus der beigegebenen Zeichnung zu ersehen ist, vielmehr ist die Höhendifferenz zwischen einer normalen und der erhöhten Zuckung bedeutend grösser als eine Vorhofskontraktion. Sicheren Aufschluss über diesen Zweifel wird eine Untersuchung ergeben, bei der Vorhof und Ventrikel ihre Kontraktionen getrennt aufschreiben, wie sie demnächst im hiesigen physiologischen Institut vorgenommen werden soll.

2. Wirkung des Helleborein auf die Tetanisierbarkeit des Herzens.

a) Allgemeines.

Gelegentlich seiner Versuche über die Digitalis-Wirkung auf die dynamischen Verhältnisse des Blutkreislaufs hatte Herr O. Frank mehrmals die merkwürdige Beobachtung gemacht, dass ein mit Helleboreïn vergiftetes Herz bei frequenter Reizung einen echten Tetanus gab. Auf seine Anregung hin wurde diese interessante Erscheinung einer eingehenden Untersuchung von mir unterzogen. Sie gab Veranlassung zu vorliegender Arbeit.

Bei den ersten Versuchen wurde das Gift tropfenweis in wässeriger Lösung auf das Präparat gebracht; da dies indessen höchst unsichere und unbefriedigende Resultate hinsichtlich der Vergiftung gab, wurde die eingangs beschriebene Methode angewandt: Eintauchen des ganzen Herzens in eine mit Helleboreïn versetzte Ernährungsflüssigkeit. Hierzu wurde nach längeren Versuchen, über deren Ergebnisse weiter unten berichtet werden soll,

eine Ringer'sche Lösung mit Zusatz von $^1/_2$ % Traubenzucker als die für diese Zwecke am besten geeignete und relativ am unschädlichsten genommen. Das Wasser zur Herstellung dieser Lösung wurde aus Glasgefässen destilliert; ihre Zusammensetzung war folgende: Auf 100 ccm: 0,6 NaCl 0,01 $NaHCO_3$ 0,01 $CaCl_2$ 0,075 KCl und 0,5 Traubenzucker. Bei dieser Methode lässt sich im allgemeinen die Vergiftung in jeder gewünschten Stärke bequem und auch ziemlich sicher herbeiführen. Für die Prüfung der Tetanisierbarkeit des Herzmuskels erwies sich eine mässig starke Vergiftung am zweckmässigsten; in der Regel genügten hierzu 20–35 Tropfen einer 1%igen Helleboreïn-Lösung auf 100 ccm Ringer'sche Lösung. Bei der Dosierung ist die Grösse und der allgemeine Kräftezustand des Herzens sehr zu berücksichtigen, bei besonders kräftigen Herzen konnte man ohne Schaden bis zu 75 Tropfen gehen, andrerseits erwiesen sich bei schwachen kleinen Herzen oft schon 20 Tropfen als reichlich viel. Bei mässig starker Vergiftung nehmen die Kontraktionen zuerst gleichmässig an Höhe und Frequenz ab, dann tritt mehr eine Verlangsamung der Frequenz in den Vordergrund. Mit der stärkeren Verlangsamung der Frequenz nehmen oft die Kontraktionen wieder etwas an Höhe zu, besonders bei etwas schwächeren Vergiftungen. Nach ca. 30 Minuten sind noch spontane Kontraktionen vorhanden, aber meistens nur $^1/_4$—$^1/_5$ so hoch wie die ursprünglichen normalen Zuckungen; das Herz gibt jetzt schon bei geeigneter Reizung Superposition und unvollständigen Tetanus, der indessen wenig oder garnicht höher ist als die spontanen Kontraktionen. Mit weiter vorschreitender Vergiftung hören die spontanen Kontraktionen allmählich ganz auf, doch ist das Herz noch nicht gelähmt, sondern die Anspruchsfähigkeit bei etwas herabgesetzter Leistungsfähigkeit vollständig erhalten. Einzelreize lösen verhältnismässig kräftige Kontraktionen aus, bei frequenter

Reizung verschmelzen die einzelnen Zuckungen unter Superposition zu einem echten mehr oder weniger vollkommenen Tetanus, der am vollkommensten und höchsten in der Regel 60—90 Minuten nach der Vergiftung zu erhalten ist. Von da ab nimmt die Leistungsfähigkeit allmählich stark ab, schliesslich hört auch die Anspruchsfähigkeit auf und nach 2—3 Stunden ist das Herz meistens vollständig gelähmt. Das Herz steht in Diastole still, geht aber ganz allmählich nach mehreren Stunden in Systole über.

Wenn die Vergiftung zu schwach ist, so erlöschen die spontanen Kontraktionen später; man bekommt zwar auch Superposition, aber keine vollständige Verschmelzung der einzelnen Zuckungen, der Tetanus ist unvollkommen. Bei starker Vergiftung nehmen die Kontraktionen rasch an Höhe ab, weniger an Frequenz, das Herz erschlafft nicht wieder vollständig, sondern geht allmählich mehr und mehr in systolische Stellung über. Infolgedessen bekommt man keine oder nur ganz niedrige Superposition; die Verschmelzung dagegen ist vollkommener und tritt schon viel früher ein, sodass man schon nach 10—20 Minuten einen ziemlich vollkommenen, aber sehr niedrigen Tetanus erhalten kann. Nach 60—70 Minuten ist das Herz in der Regel vollständig gelähmt, und zwar steht es in systolischer Stellung still.

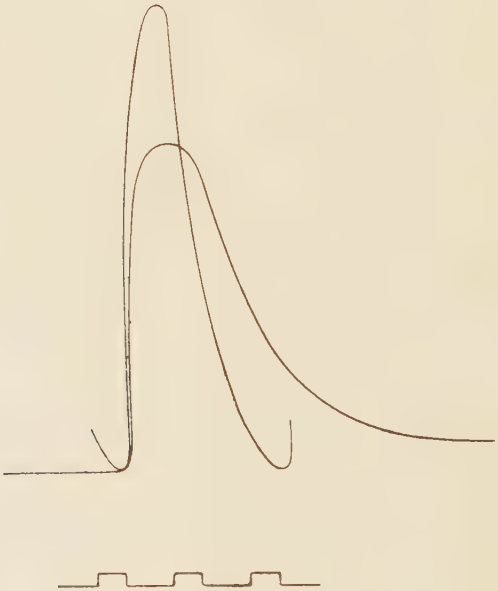
Der mit Helleboreïn vergiftete Herzmuskel ermüdet immer sehr rasch, sowohl bei Einzelreizung als auch bei tetanischer.

b) Veränderung der Form der Kurve.

Die Form der Kurve der Einzelzuckung erfährt durch die Helleboreïn-Vergiftung eine ganz charakteristische Veränderung: sie ist niedriger, der Gipfel abgerundet und die Diastole stark verlängert; bemerkenswert ist auch, dass immer ein verhältnismässig bedeutender Verkürzungs-

rückstand vorhanden ist. Die Höhe der Kontraktion ist anscheinend unabhängig von der Reizstärke, wenigstens vermochten in meinen Versuchen starke Reize keine höhere Zuckung auszulösen als schwache. Dagegen ist die Länge der Intervalle zwischen den einzelnen Reizen von

No. 2.

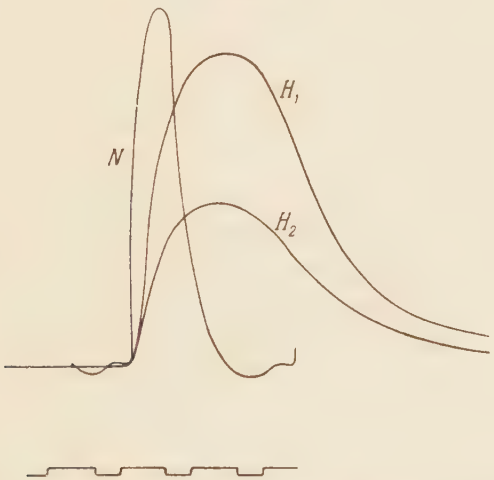


Formveränderung der Kurve.
Versuch No. 29a und b.

sehr grossem Einfluss auf die Höhe der Kurve, da der vergiftete Muskel sehr rasch ermüdet. Die höchsten Kontraktionen gibt der Ventrikel, wenn er gut ausgeruht ist, ungefähr 60—90 Minuten nach der Vergiftung bei künstlicher Reizung, dieselben sind aber durchweg nur ungefähr halb so gross wie die ursprünglichen normalen, sie nehmen auch wieder sehr rasch an Höhe ab bei fortgesetzter Reizung, sodass oft schon die zehnte Kontraktion

kaum noch die halbe Höhe der ersten hat. Diese schnelle Ermüdung, sowie die Veränderung der Kurve — bedeutende Abnahme der Höhe, ausserordentliche Verlängerung der Diastole und erheblicher Verkürzungsrückstand — lassen auf eine wesentliche Veränderung des Herzmuskels durch das Helleboreïn schliessen.

No. 3.



Formveränderung der Kurve. Die normale Kurve n hat nicht mehr die ursprüngliche Höhe, das Herz ist schon etwas geschwächt. Versuch No. 36a und c.

Diese Veränderung der Form der Kurve ist aus der beigegebenen Zeichnung deutlich zu ersehen; es sind über die normale Kurve zwei Kontraktionen des vergifteten Ventrikels gezeichnet, und zwar je eine des ausgeruhten und des ermüdeten Herzens.

c) **Veränderung der Latenz.**

Abweichend von Marey — nach dessen Ansicht die Dauer des Latenzstadiums bei jeder Reizstärke abhängig sein soll von der Phase, in welche der Reiz fällt, und

zwar desto länger, je weiter entfernt vom Ende der Diastole — fand Engelmann, dass „die Dauer der Latenz im allgemeinen nur geringen Schwankungen unterliegt, natürlich mit der Abnahme der Reizstärke etwas wächst, aber nicht merklich die grössten absoluten Werte übersteigt, welche erhalten werden, wenn der Reiz in die Phase höchster Reizbarkeit, in die Pause nach der Ventrikel-Diastole, fiel." Die von Marey gefundenen ausserordentlich langen Latenzen sind nach Engelmann wahrscheinlich dadurch zu erklären, dass die Extrasystolen nicht direkter, sondern indirekter Reizung — durch Überleitung auf den Vorhof — ihren Ursprung verdankten.

Ebenso fand Kaiser unter Berücksichtigung der verschiedenen Erregbarkeit der Reizstellen am Vorhof keine wesentlichen Unterschiede in der Dauer der Latenz.

Da für die vergleichende Untersuchung der Länge der refraktären Periode des unvergifteten und des vergifteten Ventrikels eine etwaige Änderung der Dauer des Latenzstadiums von grosser Bedeutung sein konnte, so wurde bei diesen Versuchen gleichzeitig die Dauer der Latenz vor und nach der Vergiftung durch zahlreiche Messungen ermittelt, aber keine wesentlichen Unterschiede gefunden; sie war im allgemeinen nur geringen Schwankungen unterworfen. Durch einen besonderen Versuch, bei dem die Exkursionen bei sehr grosser Umdrehungsgeschwindigkeit der Trommel aufgeschrieben wurden, wurde dies Resultat bestätigt. Aus einer Reihe von Messungen, die diesem Versuch entnommen sind, wurde als durchschnittlicher Wert der Dauer des Latenzstadiums vor der Vergiftung eine Zeit von 0,258", nach der Vergiftung eine solche von 0,262" ermittelt. Es handelt sich also nur um eine ganz geringfügige, innerhalb der Fehlergrenzen liegende Differenz. Vergleiche folgende Tabelle.

Dauer des Latenzstadiums:

vor der Vergiftung	nach der Vergiftung
0,218 "	0,285 "
0,297 "	0,254 "
0,286 "	0,261 "
0,256 "	0,271 "
0,233 "	0,264 "
	0,270 "
	0,251 "
	0,240 "
durchschnittlich 0,258 "	0,262 "

d. Veränderung der refraktären Periode.

Der Umstand, dass das mit Helleboreïn vergiftete Herz bei geeigneter Reizung einen echten Tetanus gibt, lässt vermuten, dass die refraktäre Periode infolge der Einwirkung von Helleboreïn verkürzt ist. Die Betrachtung der Kurven zeigt denn auch, dass der Punkt, an dem sich vor der Vergiftung frühestens eine Extrakontraktion auslösen lässt, mit vorschreitender Vergiftung auf der Diastole in die Höhe rückt, schliesslich den Gipfel erreicht und sehr oft sogar über den Gipfel hinweg in die Systole vordringt. Indessen war bei diesen Versuchen, bei denen die Frage der Tetanisierbarkeit im Vordergrunde stand, mit Reizen von konstanter Stärke (R. A. = o cm) gearbeitet und auf eine etwaige Änderung der allgemeinen Erregbarkeit keine Rücksicht genommen worden. Um aber bei einer vergleichenden Untersuchung der refraktären Periode zu richtigen Resultaten zu gelangen, ist es nötig, einer eventuellen Änderung des allgemeinen Erregbarkeitszustandes Rechnung zu tragen und nur Reize anzuwenden, die physiologisch als gleichwertig anzusehen sind, d. h. Schwellenreize, die von Zeit zu Zeit erneut zu bestimmen sind. Andrerseits muss bei der Frage, ob die refraktäre Periode in der Tat oder nur

scheinbar verkürzt ist, eine Änderung der Form der Kurve, die in unserm Falle sogar eine sehr erhebliche ist, in Betracht gezogen werden, da nach Trendelenburg die refraktäre Periode in festliegender Beziehung zur Kontraktionsdauer steht.

In mehreren Versuchen wurde zunächst die Frage der Änderung des allgemeinen Erregbarkeitszustandes einer Prüfung unterzogen. Es stellte sich hierbei heraus, dass im allgemeinen die Reizbarkeit nur geringen Schwankungen unterworfen ist, in der Regel lag die Schwelle bei den verschiedenen Präparaten ungefähr bei einem Rollenabstand von 10—11 cm Stromquelle 1 Akkumulatorelement von 2 Volt Spannung. Wohl infolge geringer Schwankungen der Reizbarkeit blieben Schwellenreize zuweilen unwirksam; es wurden infolgedessen in den Fällen, wo mit Schwellenreizen zu arbeiten war, die Reize immer etwas überschwellig gehalten. Durch die Vergiftung mit Helleboreïn erfolgte in den meisten Fällen eine geringe Herabsetzung der allgemeinen Erregbarkeit, sodass der Rollenabstand um 1—2 cm verkürzt werden musste; oft war sie wenig oder gar nicht verändert, zuweilen etwas erhöht. Bei diesen und auch mehrfach bei anderen Versuchen wurde die schon von v. Basch gemachte Beobachtung bestätigt gefunden, dass etwas unterschwellige Reize bei fortgesetzter Reizung zuletzt doch wirksam werden, dass es also beim Herzen eine Summation unterschwelliger Reize gibt.

Nachdem so die Änderung des allgemeinen Erregbarkeitszustandes geprüft war, wurde nun zur Entscheidung der Frage, ob durch die Helleboreïnvergiftung tatsächlich oder nur scheinbar eine Verkürzung der refraktären Periode bewirkt wird, unter Benutzung von Schwellenreizen eine Reihe von Versuchen unternommen, bei denen die Kontraktionen des Ventrikels bei rasch rotierender Trommel aufgeschrieben wurden. Der Reiz — nur Öffnungsinduk-

tionsschläge, die Schliessungsschläge vollständig abgeblendet — wurde nun vor der Vergiftung dem spontan schlagenden und nach der Vergiftung dem künstlich gereizten Ventrikel zu den verschiedensten Zeiten der Kontraktionsphase zugesandt und durch eine grosse Anzahl von Reizungen wurde vor und nach der Vergiftung derjenige Punkt der Kurve bestimmt, an dem ein Reiz frühestens imstande war, eine Extrasystole auszulösen. Die Besichtigung der so gewonnenen Kurven ergab im wesentlichen dasselbe Bild wie die früheren Versuche (s. Abbildung No. 2a u. b), ein Vorrücken dieses Punktes nach der Vergiftung über den Gipfel hinaus bis in die Systole hinein. Die refraktäre Periode ist also verkürzt. Da, wie schon gezeigt, im allgemeinen nur unerhebliche Unterschiede in der Dauer der Latenz bestehen, so konnte durch genaue Ausmessungen des Intervalls zwischen Beginn der Haupt- und der Extrasystole die Verkürzung der refraktären Periode auch zeitlich bestimmt werden. Aus diesen zahlreich vorgenommenen Messungen geht mit Sicherheit hervor, dass die refraktäre Periode nicht nur scheinbar, sondern tatsächlich immer verkürzt ist und dass die Verkürzung mit zunehmender Vergiftung auch zunimmt. Es geht auch weiter daraus hervor, dass die Verkürzung nicht nur eine relative, sondern in einzelnen Fällen auch eine absolute ist. Siehe Tabelle Seite 24.

e. Tetanus.

Wie schon bei der Beschreibung der Helleboreïnvergiftung im allgemeinen erwähnt, lässt sich am Ventrikel des mit Helleboreïn vergifteten Froschherzens bei geeigneter Reizung Superposition und ein echter Tetanus erzeugen. In zahlreichen Versuchen wurde diese interessante Erscheinung weiter verfolgt und gefunden, dass sie sich bei zweckmässiger Vergiftung stets auslösen lässt. Die Erklärung für dieses abweichende Verhalten des Herzmuskels

Tabelle
über die Verkürzung der refraktären Periode.

Versuch No. XXXV.

Vor der Vergiftung			Nach der Vergiftung: nach 45 Minuten spontane Zuckungen noch vorhanden			nach 90 Minuten keine spontane Zuckungen mehr			nach 130 Minuten keine spontane Zuckungen mehr		
Beobachtung No.	Dauer der refr. Periode bezogen auf den Beginn der Systole	den Gipfel der Kurve	Beobachtung No	Dauer der refraktären Periode bezogen auf den Beginn der Systole	den Gipfel der Kurve	Beobachtung No.	Dauer der refr. Periode bezogen auf den Beginn der Systole	den Gipfel der Kurve	Beobachtung No	Dauer der refr. Periode bezogen auf den Beginn der Systole	den Gipfel der Kurve
a	0,87″	0,18″	a	0,41″	— 0,90″	a	0,70″	—	a	0,36″	
b	1,27″	0,60″	b	0,44″	— 0,90″	b	0,75″	—	b	0,20″	
c	0,98″	0,34″	c	0,41″	Reiz unwirksam	c	0,55″	—	c	0,39″	
d	0,91″	0,30″	d	0,44″	„	e	0,50″	—	d	0,22″	
e	0,90″	0,22″	e	0,58″	— 0,40″	f	0,53″	—	e	0,27″	
k	1,03″	0,38″	f	0,60″	— 0,00″	g	0,45″	—	f	0,19″	
l	0,85″	0,33″	g	0,43″	„	h	0,53″	—	g	0,29″	
m	0,74″	0,23″	h	0,39″	„	i	0,43″	—	h	0,17″	
o	1,17″	0,65″	i	0,48″	—	k	0,28″	Reiz unwirksam	i	0,29″	
						l	0,33″	—	k	0,13″	Reiz unwirksam
						m	0,42″	—	l	0,26″	
						n	0,45″	—	m	0,38″	

Kürzeste Dauer:

m	0,74″		a	0,41″		l	0,33″		h	0,17″	

Absolute Verkürzung der refraktären Periode.

Minima von Versuch No. XXXVI.

	Vor der Vergiftung		Nach der Vergiftung — keine spontanen Zuckungen mehr.			Nach 60 Minuten mittlere Dauer von 2 benachbarten Systolen 0,692		Nach 110 Minuten mittlere Dauer von 2 benachbarten Systolen 0,705	
e	0,432"	0,106"	b	0,526"	— 0,166"	i	0,476"	— 0,229"	
r	0,445"	0,111"							

Nur relative Verkürzung der refraktären Periode.

liegt in der durch das Helleboreïn bewirkten Verkürzung der refraktären Periode. Da diese Verkürzung nun, wie wir eben gesehen, im Laufe der Vergiftung zunimmt, so ist es verständlich, dass mit fortschreitender Vergiftung die Verschmelzung der einzelnen Zuckungen eine vollständigere wird und die Tetanuskurve an Stetigkeit gewinnt. Die Höhe des Tetanus wird abhängig sein von der jeweiligen Leistungsfähigkeit des Muskels, die durch das Helleboreïn anscheinend in ganz eigenartiger Weise beeinflusst wird. Demgemäss finden wir bei mässiger Vergiftung, dass nach ca. 30 Minuten der Tetanus noch ziemlich unvollkommen ist und sich nur wenig über die Höhe der noch vorhandenen spontanen, aber schon sehr niedrigen Zuckungen erhebt. Mit zunehmender Vergiftung, wenn die spontanen Kontraktionen allmählich aufhören oder ihre Frequenz stark abnimmt, wird der Tetanus allmählich vollkommener und auch höher. Im allgemeinen erhält man den maximalen und vollkommensten Tetanus bei mässig starker Vergiftung ungefähr nach 60—90 Minuten, und zwar am gut ausgeruhten Herzen, da der vergiftete Herzmuskel sehr rasch ermüdet. Die Verschmelzung ist selten eine ganz vollständige, wenigstens sind die ersten 2 oder 3 Zuckungen in der Kurve immer mehr oder

weniger deutlich abgesetzt, die folgenden Kontraktionen sind in der Regel vollständig verschmolzen (s. Abbildung 3a—e). Die Vollkommenheit des Tetanus ist, ausser vom Grade der Vergiftung, abhängig von der Frequenz und von der Stärke der Reize; indessen ist innerhalb gewisser Grenzen die Frequenz nicht von solchem Einfluss wie die Stärke. Zur Untersuchung dieser Frage wurde der Ventrikel durch Einschaltung der Jacquet'schen Uhr mit induzierten Öffnungsschlägen in Intervallen von $^1/_5$" gereizt, und zwar bei verschiedenen Rollenabständen. Während bei Schwellenreizen der Ventrikel nur mit einer Reihe einzelner, teilweise unvollständig verschmolzener Zuckungen antwortet, gibt er mit abnehmendem Rollenabstand einen immer vollkommener werdenden Tetanus, der sich bei Vergrösserung des Rollenabstandes wieder mehr in Einzelzuckungen auflöst. (S. Abbildung No. 4). Dass aber auch die Frequenz der Reize von Einfluss ist, zeigt die Verschiedenheit der Tetanuskurven bei $^1/_5$" Reizung und bei sehr frequenter Reizung — mittels des Wagner'schen Hammer —; bei letzterer ist die Verschmelzung sichtlich vollkommener. (S. Abbildung No. 3c). Das Ergebnis dieser Versuche kann man dahin zusammenfassen: Je stärker die einzelnen Reize sind und je grösser ihre Frequenz, desto vollkommener ist der Tetanus.

Was die Höhe des maximalen Tetanus betrifft, so geht er allerdings in der Regel bedeutend über die Höhe der jeweiligen maximalen Einzelzuckung hinaus, erreicht aber nie die Höhe der ursprünglichen normalen Kontraktionen des unvergifteten Herzens, wie durch zahlreiche Messungen festgestellt werden konnte, sondern bleibt selbst in den besten Fällen um einige Millimeter hinter ihnen zurück. Der Verkürzungsrückstand ist bei tetanischer Reizung viel bedeutender und von längerer Dauer als bei Einzelreizung.

Um das Verhalten des mit Helleborein vergifteten

Herzens auch bei Einwirkung eines Dauerreizes kennen zu lernen, wurden unter Beibehaltung der allgemeinen Versuchsanordnung Versuche mit konstantem Strom angestellt. Als Stromquelle dienten je nach der gewünschten Stromstärke 1—4 Akkumulatorelemente von 2 Volt Spannung. Da es sich hier nur um orientierende Versuche handelte, wandten wir unsre gewöhnliche Elektroden an. Bei Anwendung starker Ströme trat eine so bedeutende Gasentwicklung auf, dass das Herz dadurch etwas aufgetrieben wurde. Durch Ablassen der Flüssigkeit vor den Reizungen gelang es aber, diesen Übelstand soweit zu beseitigen, dass das Resultat der Versuche im allgemeinen nicht wesentlich dadurch beeinflusst wurde. Das Ergebnis ist kurz folgendes: Auf einen Dauerreiz reagiert der mit Helleboreïn vergiftete Ventrikel in den Anfangsstadien mit rhythmischen Kontraktionen, die im weiteren Verlauf der Vergiftung zu einem mehr oder weniger vollständigen Tetanus verschmelzen, der sich jedoch wenig oder garnicht über die Höhe der jeweiligen Einzelzuckungen erhebt. Die Höhe und die Vollkommenheit des Tetanus ist abhängig von der Stärke des benutzten Stromes; bei ganz schwachen Strömen tritt nur eine Schliessungs- und Öffnungszuckung auf. (S. Abbildung No. 6.)

3. Wirkung verschiedener Ernährungsflüssigkeiten auf die Tetanisierbarkeit des Herzmuskels.

Bei der in vorliegender Arbeit angewandten Methode der Vergiftung war das ausgeschnittene Herz in eine Flüssigkeit eingetaucht und der dauernden Einwirkung derselben also ausgesetzt. Wenn diese Methode nun zu richtigen Resultaten führen sollte, mussten zwei Anforde-forderungen an diese Flüssigkeit gestellt werden: sie musste einerseits imstande sein, die Leistungsfähigkeit des Ventrikels ohne erhebliche Schädigung längere Zeit auf-

recht zu erhalten und dürfte andrerseits selbst keinen Einfluss auf die Tetanisierbarkeit des Herzmuskels ausüben. Um eine solche geeignete Flüssigkeit zu finden, wurde eine Reihe von Versuchen angestellt, in denen folgende verschiedene Flüssigkeiten nach diesen Richtungen hin geprüft wurden: Physiologische Kochsalzlösung, aus destilliertem und aus Brunnenwasser hergestellt; Ringer'sche Lösung ohne Traubenzucker und mit Zusatz von $^1/_2$, 1% und 2% Traubenzucker; Ringer'sche Lösung mit 1% Traubenzucker, bei der hintereinander $CaCl_2$, KCl und $NaHCO_3$ eliminiert war; Albanese'sche Gummilösung; defibriniertes Hammelblut verdünnt mit 4 Teilen physiologischer Kochsalzlösung (aus Aqu. destill. und Aqu. fontan.). Das zur Herstellung dieser Lösungen benutzte destillierte Wasser war aus Glasgefässen destilliert. Das Ergebnis dieser Versuche, was die Erhaltung der Leistungsfähigkeit des Herzens betrifft, ist in kurzen Worten folgendes:

Physiologische Kochsalzlösung setzt die Leistungsfähigkeit des Herzens sehr rasch herab bis zur vollständigen Lähmung, aus destilliertem Wasser bereitete rascher als solche aus Brunnenwasser; Zusatz von $CaCl_2$ führt wieder eine Kräftigung des schon geschwächten Herzens herbei, doch ist die Schlagfolge dann verlangsamt und die Form der Einzelkurve in eigentümlicher Weise verändert. Ringer'sche Lösung vermag nicht, wie bei erhaltenem Kreislauf, die Arbeitsfähigkeit des Herzens längere Zeit ohne beträchtliche Schädigung aufrecht zu erhalten, sondern auch in ihr nehmen die Kontraktionen nach einiger Zeit beträchtlich an Höhe ab. Zusatz von Traubenzucker verbessert ihre Wirkung, scheint indessen nicht ohne Einfluss auf die Tetanisierbarkeit des Herzmuskels zu sein, wenigstens bei stärkerer Konzentration. Albanese'sche Gummilösung befriedigte noch viel weniger. Defibriniertes Hammelblut, mit 4 Teilen physiologischer aus Brunnen-

wasser bereiteter Kochsalzlösung verdünnt, vermochte die Leistungsfähigkeit des Herzens am längsten zu erhalten, zeigte sich auch ganz indifferent, hat aber wegen seiner Undurchsichtigkeit den Nachteil, dass man das Präparat nicht beobachten kann, und wurde deshalb nicht genommen. Nimmt man zur Verdünnung eine aus destilliertem Wasser hergestellte Kochsalzlösung, so tritt die schädigende Wirkung dieser Lösung vollständig in den Vordergrund. Als am besten für vorliegende Untersuchungen geeignet und relativ am unschädlichsten erwies sich eine Ringer'sche Lösung mit Zusatz von $^1/_2\,^0/_0$ Traubenzucker.

Was nun die Frage der Einwirkung dieser Flüssigkeiten auf die Tetanisierbarkeit betrifft, so stellte sich bei diesen Untersuchungen die merkwürdige und interessante Tatsache heraus, dass in sehr vielen Fällen auch das unvergiftete Herz bei geeigneter Reizung einen mehr oder minder vollständigen echten Tetanus gab. (S. Abbildung No. 5 u. 6.) Die nachstehende Tabelle bietet eine kurze Übersicht über diese Versuche und die Umstände, unter denen diese Erscheinung auftrat.

Übersicht über die Versuche mit den verschiedenen Ernährungsflüssigkeiten.

Bezeichnung der Flüssigkeit	Versuch No.	Ergebnis in Bezug auf Tetanisierbarkeit	Nach Beginn des Versuchs Min.	Bemerkungen
I. Physiologische Kochsalzlösung (Aqu. destill.)	1.	Superposition — Unvollständiger Tetanus, eintretend, nachdem die spontanen Zuckungen fast gänzlich erloschen.	60′	Verschmelzung durch Zusatz von $CaCl_2$ wieder aufgehoben, aber nur vorübergehend
	2.	—		

Bezeichnung der Flüssigkeit	Versuch No.	Ergebnis in Bezug auf Tetanisierbarkeit	Nach Beginn des Versuchs Min.	Bemerkungen
II. Physiol. Kochsalzlösung (Aqu.fontan.)	1.	Vollkommener Tetanus, nur die 3 ersten Zuckungen in der Kurve deutlich abgesetzt; eintretend, nachdem die spontanen Zuckungen gänzlich erloschen.	30′	Verschmelzung durch Zusatz von $CaCl_2$ vorübergehend aufgehoben.
	2.	Unvollständiger Tetanus, nachdem die Kontraktionen beträchtlich geschwächt sind.	15′	Im weiteren Verlauf des Versuchs Verschmelzen der einzelnen Zuckungen erst bei längerer tetanischer Reizung.
III. Ringer'sche Lösung ohne Traubenzucker	1.	—		
	2.	—		
IV. Ringer,sche Lösung $^1/_2$% Traubenzucker	1.	Sehr niedriger unvollständiger Tetanus.	25′	
	2.	—		
	3.	Unvollständiger Tetanus, nachdem spontane Kontraktionen erloschen.	40′	
V. Ringer'sche Lösung 1% Traubenzucker	1.	Superposition und unvollständiger Tetanus, nach Verlangsamung der Frequenz und Herabsetzung der Höhe ($^1/_3$ der ursprünglichen Kontraktionen).	35′	Die Verschmelzung wird bei längerer Versuchsdauer allmählich besser.
	2.	Superposition und sehr unvollst. Tetanus bei etwas herabgesetzter Leistungsfähigkeit.	10′	

Bezeichnung der Flüssigkeit	Versuch No.	Ergebnis in Bezug auf Tetanisierbarkeit	Nach Beginn des Versuchs Min.	Bemerkungen
ohne $CaCl_2$	3.	Zuerst niedriger, später ziemlich hoher und vollständiger Tetanus, bei niedrigen und langsamen Kontraktionen.	10′	Zusatz von $CaCl_2$ nach 1 stündiger Versuchsdauer ohne nennenswerten Einfluss, Herz erholt sich nicht mehr.
	4.	Zuerst niedriger Tetanus, bei ganz schwachen spontanen Kontraktionen, nach Zusatz von $CaCl_2$ bedeutend höher.	15′	Wiederholter Zusatz von $CaCl_2$ bewirkt eine grössere Höhe des Tetanus und macht die Verschmelzung immer vorübergehend unvollständiger.
ohne KCl	5.	Unvollständiger Tetanus, bei stark herabgesetzten spontanen Kontraktionen.	15′	Zusatz von KCl ohne besondere Wirkung.
ohne $NaHCO_3$	6.	Ziemlich vollkommener Tetanus bei niedrigen, sehr verlangsamten Zuckungen.	25′	In Versuchen 3—6 stammte das Herz von Fröschen, die durch Blutverlust bei Nervenversuchen geschwächt waren.
VI. Ringer'sche Lösung mit 2% Traubenzucker	1.	Unvollständiger Tetanus, nachdem das Herz zum Stillstand gekommen.	50′	Latenz auffallend verlängert.
VII. Hammelblut verdünnt mit physiol. Kochsalzlösung (Aqu. font. u. dest.)	1.	—		
	2.	—		

Es geht hieraus hervor, dass es Salz- und Traubenzuckerlösungen von verschiedener Zusammensetzung sind, bei deren längerer Einwirkung der Herzmuskel derartig verändert wird, dass er, entgegen seinem sonstigen Verhalten, bei geeigneter Reizung in einen tetanischen Zustand gerät. Es entsteht nun die Frage, durch welche Ursachen diese Veränderung zustande kommt, ob es sich hierbei nur um eine schädigende Einwirkung dieser Flüssigkeiten im allgemeinen handelt oder ob ein besonderer Bestandteil derselben einen bestimmten ursächlichen Einfluss nach dieser Richtung hin ausübt. Einen sicheren Aufschluss darüber geben diese Versuche nicht. Eine derartige Wirkung scheint allerdings der Traubenzucker zu besitzen; denn in den Versuchen, wo Ringer'sche Lösung ohne Traubenzucker zur Verwendung kam, war Tetanus nicht auszulösen, bei Zusatz von $^1/_2$ % zuweilen ein sehr niedriger, unvollkommener, dagegen fast immer bei stärkerem Gehalt, auch bei Abwesenheit von $CaCl_2$, KCl und $NaHCO_3$. Auffallend ist die lange Dauer des Latenzstadiums bei 2% Lösung. Vielleicht hat auch das NaCl einen besonderen Einfluss auf die Tetanisierbarkeit des Herzens, es ist dies nicht ausgeschlossen, denn nach Ringer wird durch NaCl die refraktäre Periode verkürzt.

Dass Calcium-Salze zur Aufrechterhaltung der Leistungsfähigkeit des Herzens unbedingt erforderlich sind, wissen wir aus den Untersuchungen von Ringer; ebenso dass sie die Frequenz verlangsamen und die Form der Einzelkurve in charakteristischer Weise verändern — Gipfel abgerundet, Diastole bedeutend verlängert. Diese interessante Wirkung des Calcium war auch bei diesen Versuchen stets zu beobachten, ausserdem zeigte sich aber oft die bemerkenswerte Erscheinung, dass nach Zuzatz von $CaCl_2$ die Verschmelzung beim Tetanus wieder unvollständiger ward, aber nur vorübergehend; Calcium scheint also die Fähigkeit zum Tetanus vorübergehend aufzuheben. (S. Abbildung 5a—c.)

Vielfach war bei diesen Versuchen auch die Beobachtung zu machen, dass bei tetanischer Reizung anfangs eine Reihe diskreter Zuckungen auftreten, die aber bei andauernder Reizung allmählich immer mehr und mehr verschmelzen, sodass schliesslich ein echter, wenn auch noch etwas unvollkommener Tetanus entsteht. (S. Abbildung No. 6.) Diese allmähliche Verkürzung der refraktären Periode bei längerer tetanischer Reizung ist, wie bei den allgemeinen Erörterungen über diesen Gegenstand schon erwähnt, bereits mehrfach beobachtet und lässt sich vielleicht in folgender Weise erklären. Nach Trendelenburg ist die refraktäre Periode einer Extrasystole immer kürzer als die der Hauptsystole. Nun wird bei sehr frequenter Reizung eine ganze Reihe aufeinanderfolgender Extrasystolen ausgelöst, deren refraktäre Periode demgemäss immer kleiner werden muss und schliesslich so kurz wird, dass eine Verschmelzung der einzelnen Zuckungen zu einem mehr oder minder unvollständigen Tetanus eintreten kann. Indessen scheint für das Zustandekommen eines solchen Tetanus eine gewisse Schädigung des Herzens Vorbedingung zu sein, denn am ganz frischen Herzen lässt sich eine solche Erscheinung nicht auslösen, sondern immer erst nach längerer Versuchsdauer.

4. Wirkung einiger anderer Herzgifte — Äther, Alkohol, Chloroform, Chloralhydrat, Digalen und Veratrin — auf die Tetanisierbarkeit des Herzens.

Nachdem durch vorliegende Untersuchungen festgestellt war, dass zwar unter gewissen, noch näher zu erforschenden Umständen auch der unvergiftete Herzmuskel bei geeigneter Reizung in den tetanischen Zustand versetzt werden kann, dass aber das Helleboreïn nach dieser Richtung hin eine ganz spezifische Wirkung ausübt, schien

es von Interesse, den Einfluss einiger anderer Herzgifte auf die Tetanisierbarkeit des Herzens kennen zu lernen, und so wurden denn nach Abschluss der Untersuchungen über Helleboreïn unter Beibehaltung der Versuchs-Anordnung kurze Versuche mit Äther, Alkohol, Chloroform, Digalen und Veratrin angestellt, dabei auch das Chloralhydrat, über dessen diesbezügliche Wirkung während meiner Untersuchungen eine ausführliche Arbeit von Rohde-Heidelberg erschienen war, einer kurzen Nachprüfung unterzogen. Da diese Versuche nur zur allgemeinen Orientierung und ohne Kenntniss der richtigen Dosierung und in geringer Anzahl unternommen wurden, können die Resultate auf Vollständigkeit natürlich keinen Anspruch erheben, sondern bedürften einer eingehenden Ergänzung durch ausführlichere Untersuchungen, wie sie demnächst in dem hiesigen physiologischen Institut vorgenommen werden sollen. Das Ergebnis dieser Versuche war kurz folgendes: Bei Vergiftung durch Äther, Alkohol, Chloroform, desgleichen durch Chloralhydrat, lässt sich am Ventrikel ein echter Tetanus auslösen, bei Veratrin nicht, bei Digalen ist das Ergebnis zweifelhaft.

a) **Wirkung von Äther.**

Mit Äther wurde ein Versuch gemacht. Ein Zusatz von 1% Äther zu der Ringer'schen Lösung genügte, um eine ziemlich schwere und schnell eintretende Vergiftung des Herzens herbeizuführen. Die ursprünglich kräftigen Kontraktionen nahmen rasch an Höhe ab bei geringer Verlangsamung der Frequenz, bis schon nach 20 Minuten spontane Zuckungen nicht mehr zu beobachten waren. Doch war die Anspruchsfähigkeit des Ventrikels noch nicht erloschen, wenn auch schon etwas herabgesetzt, ging jedoch dann ebenfalls rapide zurück; nach weiteren 15 Minuten schien das Herz vollständig gelähmt. Die Ätherlösung wurde nun abgelassen und

durch physiologische Kochsalzlösung (Aqu. fontan.) ersetzt. Das Herz erholte sich alsdann wieder langsam, es stellten sich wieder schwache spontane Kontraktionen ein, die allmählich an Höhe zunahmen. Ein neuerlicher Zusatz von $^1/_2$ % Äther führte indessen rasch zu einer vollständigen Lähmung.

Was nun die Einwirkung des Äthers auf die Tetanisierbarkeit des Herzmuskels betrifft, so war schon 5 Minuten nach der Vergiftung am Ventrikel ein unvollkommener Tetanus auszulösen, der sich weit über die Höhe der spontanen Zuckungen fast bis zur ursprünglichen Höhe der Kontraktionen des unvergifteten Herzens erhob, die Zusammensetzung aus einzelnen Zuckungen aber noch deutlich erkennen liess. Im weiteren Verlauf wurde die Verschmelzung eine bessere, trotzdem behielten die Tetanuskurven etwas unregelmässiges und zackiges Aussehen; am vollkommensten erschien der Tetanus auch hier, nachdem die spontanen Kontraktionen vollständig erloschen waren, doch erreichten diese Kurven nicht mehr die Höhe wie zu Beginn. Nach dem Aussetzen der Vergiftung löste sich der Tetanus wieder mehr in Einzelzuckungen auf. (S. Abbildung No. 7.) Schon dieser eine Versuch lässt einen wesentlichen Unterschied in der Wirkung von Helleboreïn und Äther erkennen: Die Vergiftung verläuft schneller, Tetanus lässt sich früher auslösen; die Tetanuskurve hat ein unregelmässiges zackiges Aussehen; vor allem war eine solch ausserordentlich hohe Superposition bei noch nicht übermässig herabgesetzter Höhe der Einzelzuckung bei Helleboreïn nie zu beobachten.

Bei der Vergiftung des Herzens mit Äther wird der Ventrikel also in der Weise verändert, dass er entgegen seinem sonstigen Verhalten bei genügend frequenter Reizung einen echten Tetanus gibt. Das Herz kann sich von der Vergiftung wieder erholen, der Tetanus löst sich dann wieder mehr in Einzelzuckungen auf.

b) **Wirkung von Alkohol.**

Die Versuche mit Alkohol — 2 an der Zahl, je einer mit Zusatz von 1 % und 2 % Alkoh. absolut. zu der Ringer'schen Lösung — ergaben im allgemeinen ein ähnliches Bild wie bei der Vergiftung mit Äther, sowohl hinsichtlich des Verlaufs als auch hinsichtlich des Einflusses auf die Tetanisierbarkeit des Herzens. Der Verlauf der Vergiftung war nicht so stürmisch, sonst aber sehr ähnlich; es mag dies auch an der Dosierung liegen, jedenfalls war bei Zusatz von 1 % Alkohol die Vergiftung entschieden zu schwach, wahrscheinlich kann die Dosis ohne beträchtliche Schädigung des Präparats noch merklich über 2 % gesteigert werden. Ein Versuch, ob sich das vergiftete Herz bei Aussetzen der Vergiftung wieder erholen kann, wurde nicht gemacht.

Etwas später als bei Äther, aber doch bereits nach 18 Minuten liess sich durch geeignete Reizung ein echter anfangs noch unvollkommener Tetanus auslösen, der sich ebenfalls beträchtlich über die spontanen Zuckungen erhob, aber doch verältnismässig niedriger blieb als bei der Äther-Vergiftung. Trotzdem die Verschmelzung im Laufe der Vergiftung besser wurde, behielt die Tetanuskurve gleichfalls ein unregelmässiges Aussehen. Bemerkenswert erscheint der Umstand, dass im späteren Verlauf der Vergiftung der Ventrikel auf $^1/_5$" Reizung überhaupt nicht mehr oder höchstens mit einzelnen Zuckungen reagierte, während durch die frequentere Reizung — mittels des Wagner'schen Hammers — noch ein ziemlich kräftiger Tetanus zur selben Zeit auszulösen war, eine Erscheinung, die übrigens auch bei der Ätherverglftung beobachtet werden konnte. (S. Abbildung No. 8.)

Der Einfluss von Alkohol und Äther auf die Tetanisierbarkeit des Herzmuskels scheint also im wesentlichen derselbe zu sein und nur ein gradueller Unterschied zwischen beider Wirkung zu bestehen.

c) **Wirkung von Chloroform.**

Mit Chloroform wurden ebenfalls 2 Versuche gemacht. Das erstemal wurden 100 ccm Ringer'scher Lösung 0,5 ccm Chloroform zugesetzt, diese Mischung wurde kräftig geschüttelt und dann einige Zeit stehen gelassen, sodass sich fast die gesamte Menge Chloroform wieder zu Boden setzte und die Flüssigkeit nur geringe Spuren des Giftes in fein verteiltem Zustand enthielt. Trotzdem erwies sich diese Mischung — ohne den Bodensatz! — noch als viel zu stark, denn als das Herz darin eingetaucht wurde, geriet es sofort in fibrilläre Zuckungen und war innerhalb 3 Minuten vollständig zusammengeschrumpft. Auch durch sofortiges Aussetzen der Vergiftung und Auswaschen mit physiologischer Kochsalzlösung (Aqu. fontan.) war keine Wiederherstellung möglich, das Herz war vollständig abgestorben. Beim zweiten Versuch wurden nur 2 Tropfen Chloroform auf 100 ccm Ringerscher Lösung gegeben, sonst aber in derselben Weise verfahren, sodass also nur ganz minimale Spuren des Giftes auf das Herz einwirken konnten. Die ausserordentliche Giftigkeit des Chloroforms für das Herz war bei dieser Gelegenheit sehr schön zu sehen, insofern es auch noch in so minimaler Menge eine ziemlich stürmisch verlaufende Vergiftung hervorrief, die indessen die für vorliegenden Zweck erforderlichen Beobachtungen zu machen gestattete. Die Kontraktionen nahmen rasch an Höhe und an Frequenz ab, die Verlangsamung der Frequenz trat nach ca. 12 Minuten mehr hervor; nach 20 Minuten waren spontane Kontraktionen nicht mehr vorhanden, doch war die Anspruchsfähigkeit des Ventrikels noch nicht erloschen, wenn auch stark herabgesetzt; nach tetanischer Reizung traten im Anschluss an den Tetanus meistens vorübergehend spontane Kontraktionen noch wieder auf. Nach 40 Minuten schien das Herz vollständig gelähmt, erholte sich aber wieder, nachdem die Chloroformlösung

durch physiologische Kochsalzlösung (Aqu. fontan.), der 3 Tropfen einer 20% $CaCl_2$-Lösung zugefügt waren, ersetzt wurde. Spontane Kontraktionen traten jedoch nicht mehr auf, zuweilen vorübergehend nach tetanischer Reizung; doch schien die Leistungsfähigkeit des Ventrikels verhältnismässig wenig geschwächt, denn die künstlich erzeugten Einzelzuckungen waren ausserordentlich kräftig und die Tetanuskurven erreichten nahezu die ursprüngliche Höhe der Kontraktionen des unvergifteten normalen Herzens. Diese Wiederherstellung der Leistungsfähigkeit ist, wie auch in anderen ähnlichen Fällen beobachtet werden konnte, hauptsächlich auf die Wirkung des Calcium zurückzuführen, es prägt sich dieselbe auch in der Formveränderung der Einzelkurve — Gipfel abgerundet und bedeutende Verbreiterung der Kurve infolge starker Verlängerung der Diastole —, sowie darin aus, dass durch den $CaCl_2$-Zusatz die Verschmelzung der einzelnen Zuckungen beim Tetanus wieder etwas unvollkommener wurde. Die Anspruchsfähigkeit bewahrte das Herz ungefähr eine Stunde lang ohne merkliche Änderung der Leistungsfähigkeit; eine gewisse Ermüdung bei längerer Reizung trat natürlich auch ein, war aber lange nicht so bedeutend wie bei dem mit Helleborein vergifteten Herzen. Bei einer neuerlichen Vergiftung erfolgte dann innerhalb 30 Minuten vollständige Lähmung.

Ungefähr 15 Minuten nach Beginn der Vergiftung liess sich durch geeignete Reizung ein echter Tetanus erzeugen, der sich zwar merklich über die noch vorhandenen, aber schon sehr niedrigen spontanen Zuckungen erhob, aber lange nicht die Höhe der ursprünglichen normalen Kontraktionen erreichte; die ersten 2—4 Zuckungen waren in der Tetanus-Kurve meistens deutlich abgesetzt, die folgenden aber vollkommen verschmolzen. Die Fähigkeit zum Tetanus blieb auch noch nach Aussetzen der Vergiftung ca. eine Stunde lang bestehen (ein Beweis für

die nachhaltige Wirkung des Giftes), die Tetanuskurven erreichen jetzt sogar, wie schon vorhin bemerkt, nahezu die Höhe der ursprünglichen normalen Kontraktionen, doch war die Verschmelzung infolge des Calcium-Zusatzes vorübergehend, etwas weniger vollständig, besonders bei den ersten Zuckungen. Am auffallendsten und anscheinend geradezu charakteristisch für die Chloroform-Wirkung war der Umstand, dass nach jeder tetanischen Reizung der Ventrikel noch lange in Tetanus verblieb; meistens fiel die Kurve nach Aufhören des Reizes etwas, stieg dann aber wieder an und oft noch weit über die ursprünglich erreichte Höhe hinaus, um dann plötzlich abzufallen. (S. Abbildung No. 9a u. b). Im Zusammenhang mit dieser Erscheinung mag stehen, dass einmal im Anschluss an eine Einzelreizung eine spontane Superposition zu beobachten war.

Die Dauer des Latenzstadiums war in dem späteren Stadium der Vergiftung sichtlich verlängert; der Zusatz von $CaCl_2$ hob diese Verlängerung wieder auf.

Die lange Dauer des Versuches ermöglichte auch einige Beobachtungen über das Verhalten der refraktären Periode nach der Vergiftung. Sie erfährt durch die Vergiftung mit Chloroform anscheinend eine bedeutende Verkürzung, denn nach der Vergiftung kann man bereits vor dem Gipfel eine Extrazuckung auslösen, wie die Betrachtung der Kurven zeigt. Ob es sich indessen um eine wirkliche oder nur scheinbare Verkürzung handelt, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden, da eine Änderung der allgemeinen Erregbarkeit bei diesem Versuche nicht in Betracht gezogen wurde, desgleichen nicht die Form-Veränderung der Kurve.

Bei der Vergiftung durch Chloroform lässt sich also am Ventrikel des Froschherzens ein echter Tetanus durch geeignete Reizung erzeugen, der durch einen besonders langen und eigenartig Verkürzungsrückstand ausgezeichnet ist. Die refraktäre Periode ist anscheinend stark verkürzt,

die Dauer der Latenzzeit in den späteren Stadien der Vergiftung merklich verlängert. Für das vergiftete Herz besteht die Möglichkeit der Erholung. Ihrem eigentlichen Wesen nach erscheint die Wirkung des Chloroforms auf die Tetanisierbarkeit des Herzmuskels sehr verschieden von der Wirkung von Helleboreïn und von Äther-Alkohol.

d) **Wirkung von Chloralhydrat.**

Während der vorliegenden Untersuchungen war, wie schon erwähnt, eine ausführliche Arbeit von Rohde-Heidelberg erschienen, in der über Tetanus am Froschherzen bei Vergiftung mit Chloralhydrat berichtet wird. Da die Versuchsanordnung von Rohde eine andere war — Herz in situ —, so schien es von Interesse, die Wirkung des Chloralhydrats auch bei der in meinen Versuchen angewandten Methode einer kurzen Prüfung zu unterziehen, um zu erfahren, ob sich hierbei etwa erhebliche Unterschiede in Bezug auf das Resultat — Tetanus — ergeben würden; es wäre ein abweichendes Resultat für die Beurteilung der in vorliegender Arbeit gewonnenen Ergebnisse ja von wesentlicher Bedeutung gewesen. Zur Herbeiführung der Vergiftung wurden 100 ccm Ringerscher Lösung 50 Tropfen einer 1% Chloralhydratlösung zugesetzt. Das Resultat dieses Versuches entsprach im allgemeinen vollständig den von Rohde gemachten Beobachtungen; ein näheres Eingehen auf dieselben kann ich mir also ersparen und auf die Ausführungen jener Arbeit verweisen.

Die Kontraktionen nahmen ziemlich rasch an Höhe und Frequenz ab, nach 20 Minuten trat die Verlangsamung der Frequenz mehr in den Vordergrund. Nach 30 Minuten hatten die spontanen Kontraktionen aufgehört, die Anspruchsfähigkeit war aber noch nicht erloschen, auch noch nicht 1 Stunde nach Beginn der Vergiftung, als der Versuch abgebrochen werden musste. Die Leistungsfähigkeit

war etwas herabgesetzt; die künstlich erzeugten Einzelzuckungen hatten ungefähr $^1/_4$ der Höhe der ursprünglichen normalen Kontraktionen, der maximale Tetanus erreichte dagegen dieselbe nahezu. Unvollständiger Tetanus liess sich zuerst auslösen nach 20 Minuten. Der maximale und vollkommenste Tetanus ergab sich, nachdem die spontanen Kontraktion fast ganz erloschen waren. Der Tetanus bei Chloralhydratvergiftung scheint am meisten Ähnlichkeit mit dem Tetanus bei der Vergiftung mit Äther und Alkohol zu haben.

e) Wirkung von Digalen.

Von besonderem Interesse schien es aber zu erfahren, ob ausser dem Helleboreïn noch andere Körper der Digitalis-Gruppe auf die Tetanisierbarkeit des Herzens eine gleiche oder ähnliche Wirkung ausüben. Zu diesem Zwecke wurde ein Versuch mit Digalen unternommen; Dosis: 2 ccm auf 100 ccm Ringer'sche Lösung. Das Resultat war ein zweifelhaftes, die Dosis wahrscheinlich viel zu schwach. Es scheint indessen das Digalen doch eine ähnliche Wirkung wie das Helleboreïn zu haben, denn nach längerer Dauer der Vergiftung ergab der Ventrikel bei frequenter Reizung einen unvollständigen Tetanus, der grosse Ähnlichkeit mit den Kurven hat, wie man sie zu Beginn der Helleboreïn-Vergiftung oft bekommt. Ein abschliessendes Urteil gestattet dieser Versuch also nicht; von weiteren Versuchen mit Digalen musste aus äusseren Gründen abgesehen werden.

f) Wirkung von Veratrin.

Zum Schluss wurde noch ein Versuch mit Veratrin unternommen. Dosis: 2 ccm einer 2% Lösung von Veratrin. hydrochlor. auf 100 ccm Ringer'sche Lösung. Das Ergebnis dieses Versuches war, dass sich in keinem Stadium der Vergiftung Tetanus oder eine tetanusähnliche

Erscheinung auslösen liess. Die Kontraktionen nahmen innerhalb einer Stunde beträchtlich an Höhe ab, zuerst rasch, dann etwas langsamer, dabei wurde die Frequenz dann auch verlangsamt. Die Diastole war sehr verlängert, zu Beginn der Vergiftung oft periodenweise verkürzt.

Nachdem die Veratrin-Vergiftung bereits 1 Stunde gedauert hatte und Tetanus in keiner Weise zu erzeugen war, wurden 20 Tropfen einer 1% Helleboreïn-Lösung zugefügt. Es zeigte sich nun die interessante Tatsache, dass sich dann — nach Verlauf von ca. 40 Minuten — ein echter, sehr vollkommener Tetanus, der ungefähr $^1/_3$ der Höhe der ursprünglichen normalen Kontraktionen erreichte, durch geeignete Reizung auslösen liess.

5. Zusammenfassung.

Die Ergebnisse vorliegender Arbeit sind also, kurz zusammengefasst, folgende:

1. Es wurde eine merkwürdige Abweichung von dem Verlauf der refraktären Periode ermittelt: Trifft ein Reiz den Ventrikel — Herz unvergiftet und noch vollständig intakt — kurz vor Beginn der Systole, so ist er unwirksam; fällt er dagegen gerade in den Beginn der Systole — ins erste Drittel, — so bewirkt er zwar keine Extrakontraktion, aber eine deutliche Superposition dieser Kontraktion mit nachfolgender kompensatorischer Pause.

2. Durch die Vergiftung mit Helleboreïn erfährt der Ventrikel des Froschherzens eine eigentümliche Veränderung, die sich in folgender Weise äussert:

Die Kontraktionen nehmen mehr oder minder rasch, je nach der Stärke der Vergiftung, eine Höhe und Frequenz ab, und schliesslich kommt es zu einem Stillstand des Herzens; die Anspruchsfähigkeit des Ventrikels ist dann — abgesehen von starken Vergiftungen — noch nicht erloschen, die Leistungsfähigkeit aber herabgesetzt. Der vergiftete Muskel ermüdet sehr leicht. Die Form der

Kurve der Einzelzuckung ist verändert: sie ist bedeutend niedriger, der Gipfel abgerundet, die Diastole sehr verlängert und regelmässig zeigt sich ein beträchtlicher Verkürzungsrückstand. Bei starker Vergiftung steht das Herz in Systole still, bei mässiger in Diastole, geht aber nach mehreren Stunden allmählich von selbst in die systolische Stellung über.

Die Dauer der Latenzzeit ist nicht wesentlich verändert, ganz unerheblich verlängert. Die refraktäre Periode ist stark verkürzt, nicht nur relativ, sondern zuweilen auch absolut.

Der Ventrikel gibt bei frequenter Reizung, entgegen dem sonstigen Verhalten, einen echten Tetanus. Die Höhe und Vollkommenheit desselben ist abhängig von dem Grad der Vergiftung, sowie von der Stärke und Frequenz der Reize. Die Verschmelzung ist selten eine ganz vollkommene, wenigstens sind die ersten 2 oder 3 Zuckungen in der Kurve immer noch deutlich abgesetzt. Der maximale Tetanus geht zwar beträchtlich über die Höhe der jeweiligen künstlich erzeugten Einzelzuckung hinaus, erreicht aber nie ganz die Höhe der ursprünglichen normalen Kontraktionen. Den maximalen und vollkommensten Tetanus erhält man bei mässiger Vergiftung am gut ausgeruhten Herzen nach vollständigem Erlöschen der spontanen Kontraktionen, ungefähr 60—90 Minuten nach Beginn der Vergiftung.

Auf einen Dauerreiz reagiert der Ventrikel in den Anfangsstadien der Vergiftung mit rhythmischen Kontraktionen, die im weiteren Verlauf zu einem mehr oder minder vollkommenen Tetanus verschmelzen, der jedoch wenig oder garnicht über die Höhe der jeweiligen Einzelzuckung hinausgeht. Die Höhe und Vollkommenheit des Tetanus ist abhängig von der Stromstärke, bei schwachen Strömen tritt nur eine Schliessungs- und Öffnungszuckung auf.

3. Nach längerer Einwirkung von Salz- und Traubenzuckerlösungen kann oft auch der unvergiftete Ventrikel durch geeignete Reizung in den tetanischen Zustand versetzt werden. Über die Ursachen, welche diese Veränderung bewirken, geben die Versuche keinen sicheren Aufschluss, besonders muss die Frage offen bleiben, ob es sich hierbei um eine schädigende Einwirkung dieser Flüssigkeiten im allgemeinen handelt, oder ob ein besonderer Bestandteil derselben einen bestimmten Einfluss nach dieser Richtung hin ausübt; eine derartige Einwirkung scheint allerdings in gewissem Grade dem Traubenzucker zuzukommen, möglicherweise auch dem Kochsalz. Wahrscheinlich kommt hierbei auch noch die allgemein schädigende Wirkung, die lange Versuchsdauer und häufige tetanische Reizungen auf das Präparat ausüben, in Betracht.

Calcium-Salze scheinen die Fähigkeit zu Tetanus vorübergehend aufzuheben.

4. Einen echten Tetanus gibt der Ventrikel auch bei der Vergiftung mit Äther, Alkohol, Chloroform und Chloralhydrat; wahrscheinlich auch bei Digalen, doch ist dies zweifelhaft; bei Vergiftung mit Veratrin lässt sich in keiner Weise Tetanus auslösen, doch gelingt dies trotz Fortdauer der Veratrin-Vergiftung nach Zusatz von Helleboreïn.

Wir sehen also, dass es eine ganze Reihe von Mitteln gibt, die unter geeigneten Umständen eine Veränderung des Ventrikels herbeiführen können derart, dass er entgegen seinem sonstigen Verhalten bei frequenter Reizung in den tetanischen Zustand gerät. In der Art und Weise, wie die Tetanisierbarkeit des Ventrikels zustande kommt, auch in der Form des Tetanus bestehen zweifellos grosse Verschiedenheiten, insbesondere zeigt von allen oben genannten Giften fast jedes eine ganz charakteristische Wirkung. Ein Umstand auf den schon

Walther hingewiesen hat, scheint von allgemeiner Bedeutung dabei zu sein, nämlich die Abnahme der Höhe der spontanen Kontraktionen; jedenfalls ist in fast allen Fällen der Tetanus am vollkommensten, nachdem die spontanen Zuckungen vollständig erloschen sind. Dass indessen nicht die Abnahme der Kontraktionen an und für sich schon Fähigkeit zu Tetanus erzeugt, beweist der Versuch mit Veratrin. Über die Art und Weise, wie die Tetanisierbarkeit zustande kommt, über das eigentliche Wesen der Veränderung, welche der Ventrikel dabei erfährt, insbesondere ob diese Veränderung auf die nervösen oder muskulären Elemente zu beziehen ist, darüber lässt sich jedoch zur Zeit noch kein abschliessendes Urteil bilden. Die Folgerung von Rhode, dass der Einfluss des Chloralhydrats auf die Tetanisierbarkeit des Herzens als Stütze für die neurogene Theorie der Herzbewegung anzusehen sei, erscheint wohl verfrüht, da nicht alle die verschiedenen Agentien, von denen wir sahen, dass sie eine Tetanisierbarkeit des Herzmuskels hervorrufen, als spezifische Nervengifte zu bezeichnen sind. Die wesentliche Bedeutung vorliegender Arbeit liegt in der Auffindung neuer Tatsachen in der oben von mir angedeuteten Richtung.

Herrn Professor Dr. Frank spreche ich auch an dieser Stelle für die gütige Überlassung dieser Aufgabe sowie für die vielfachen Anregungen meinen aufrichtigen Dank aus. Ebenso bin ich Herrn Privatdozenten Dr. Seemann zu grossem Dank verpflichtet für freundliche Anleitung und für das rege Interesse, das er meinen Arbeiten stets entgegengebracht hat.

Literatur-Verzeichnis.

a) Tetanus.

1. O. Frank: Gibt es einen echten Herztetanus? Vorläufige Mitteilung, vorgetragen in der Gesellschaft für Morphologie und Physiologie am 7. Mai 1898. Im Druck erschienen 1899: Sitzungsberichte Bd. 9, Heft 3.
2. O. Frank: Gibt es einen echten Herztetanus? Zeitschrift für Biologie 1899. N. F. 20 (38).
3. A. Walther: Zur Lehre vom Tetanus des Herzens. Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie. 1899. Bd. 78.
4. R. Rhodius u. W. Straub: Studien über die Muskarinwirkung am Froschherzen bei erhaltenem Kreislauf, besonders über die Natur des Tetanus des Herzens im Muskarinzustand und die der negativ inotropen Wirkung auf die Herzmuskelzuckung. Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie. 1905. Bd. 110.
5. E. Rohde: Über die Einwirkung des Chloralhydrats auf die charakteristischen Merkmale der Herzbewegung. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. 1905. Bd. 54.

b) Refraktäre Periode.

6. Engelmann: Beobachtungen und Versuche am suspendierten Herzen II. Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie. 1894. Bd. 56. S. 155.
7. Engelmann. Beobachtungen und Versuche am suspendierten Herzen III. Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie. 1895. Bd. 59. S. 311—315, 322.
8. Engelmann: Über den Ursprung der Herzbewegungen und die physiologischen Eigenschaften der grossen Hohlvenen des Frosches. Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie. 1897. Bd. 65. S. 125.

9. Langendorf: Untersuchungen am überlebenden Säugetierherzen. Pflüger's Archiv füs die gesamte Physiologie. 1895. Bd. 61. S. 316.
10. Trendelenburg: Archiv für Anatomie und Physiologie, Physiologische Abteilung. 1903. S. 277—283.
11. S. Ringer: A further contribution regarding the influence of the different constituents of the blood on the contraction of the heart. Journal of Physiology. 1883. Vol. 4, p. 29.
12. S. Ringer: A third contribution regarding the influence of the inorganic constituents of the blood on the ventricular contraction. Journal of Physiology. 1883. Vol. 4, p. 222.
13. S. Ringer u. H. Sainsbury: On the Influence of certain drugs on the period of diminished excitability. Journal of Physiology. 1883. Vol. 4, p. 350.
14. Kronecker: Über Störungen des Herzkammerschlages. Zeitschrift für Biologie. 1896. N. F. 16 (34).
15. Kronecker: Das charakteristische Merkmal der Herzbewegung. Beiträge zur Anatomie und Physiologie als Festgabe C. Ludwig gewidmet. 1874. Heft 1. S. 181.
16. Straub: Über die Wirkung des Antiarin am ausgeschnittenen suspendierten Froschherzen. Separatabdruck aus dem Archiv für experim. Pathologie und Pharmakologie. Bd. 45.
17. Schulz: Über die angebliche refraktäre Periode der Darmmuskulatur der Warmblüter. Archiv für Anatomie und Physiologie, Physiol. Abteilung. 1905.
18. Magnus: Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugetieren. Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie. 1906. Bd. 111.
19. Burdon Sanderson: Text Book of Physiology. 1900. Vol. II, p. 449.
20. Garten: Über rhythmische elektrische Vorgänge im quergestreiften Muskel. Abhandlungen der mathematisch-physischen Klasse der Kgl. sächsischen Gesellschaft der Wissenschaften. 1901. No. V. Bd. 26.
21. Hofmann, Allgemeine Physiologie des Herzens. Nagels Handbuch der Physiologie.

c) Latenz.

22. Engelmann: Beobachtungen und Versuche am suspendierten Herzen III. Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie. 1895. Bd. 59. S. 318.

23. Kaiser: Untersuchungen über die Ursachen der Rhythmicität der Herzbewegungen. Zeitschrift für Biologie. 1895. N. F. 14 (32). S. 5.

e) Kompensatorische Pause ohne Extrazuckung.

24. Bethe: Allgemeine Anatomie und Physiologie des Nervensystems. 1903. S. 427.
25. O. Langendorff: Archiv für Anatomie und Physiologie, Physiol. Abteilung. Suppl. Bd. 1884. S. 1.
26. Engelmann: Beobachtungen und Versuche am suspendierten Herzen III. Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie. 1895. Bd. 59. S. 338—342.
27. Kaiser: Untersuchungen über die Ursachen der Rhythmicität der Herzbewegungen III. Zeitschrift für Biologie. 1895. N. F. 14 (32). S. 15—20.

Erläuterungen zu den Abbildungen.

Alle Kurven laufen von links nach rechts und sind sämtlich nach der unter Methodik beschriebenen Versuchsanordnung aufgenommen. Wo nichts Anderes vermerkt ist, diente als Stromquelle 1 Akkumulator-Element von 2 Volt Spannung und der Rollenabstand betrug 0 cm. Belastung meistens 5 g. Zeitschreibung — 0,6" — und Reizmarkierung befinden sich unter den zugehörigen Kurven. Die Art der Markierung lässt deutlich erkennen, ob es sich um Einzelreizung, $^1/_5$" Reizung oder sehr frequenter Reizung — mittels des Wagner'schen Hammers — handelt. In den Fällen, wo der Schreibhebel, Zeitschreiber und Reizmarkierer nicht senkrecht übereinander standen, ist ihre Stellung zu einander an verschiedenen Orten aufgezeichnet. Wirksam im allgemeinen nur Öffnungsschläge; Schliessungsströme abgeblendet.

No. 1. Versuch vom 1. IV. 06. R. tempor. Herz unvergiftet und noch vollständig intakt. Superposition der normalen Zuckung, wenn der Reiz — Schwellenreiz — ins erste Drittel fällt; der Reiz ist unwirksam, wenn er davor oder dahinter fällt. Die zeitliche Dauer ist hier sehr schön eingegrenzt. Der die Kurve schneidende Bogen gibt den Ort der Kurve an, wo der Reiz den Ventrikel traf.

No. 2. Versuch vom 1. III. 06. R. tempor. Untersuchung und Bestimmung der refraktären Periode vor und nach der Vergiftung. Dosis: 30 Tropfen 1 % Helleboreïn auf 100 ccm Ringer'sche Lösung. Schwellenreize, nur Öffnungsschläge; Schliessungsströme vollständig abgeblendet.

a. Vor der Vergiftung.

b. 90 bezw. 110 Minuten nach der Vergiftung.

No. 3. Versuch vom 7. III. 06. Entwicklung der Tetanisierbarkeit und Einfluss der Frequenz der Reize. — 40 Tropfen 1% Helleboreïn auf 100 ccm Lösung.

a. 5 Min. nach der Vergiftung (der Anfang der Kurven zeigt die Kontraktionen vor der Vergiftung).

b. 10 Min. nach der Vergiftung.

c. 20 bezw. 25 Min. nach der Vergiftung (bei rasch rotierender Trommel). Veranschaulichung des Einflusses der Frequenz der Reize.

d. 45 Min. nach der Vergiftung.

No. 4. Versuch vom 10. III. 06. R. esculent. 2 Elemente. Dosis: 33 Tropfen 1% Helleboreïn auf 100 ccm Lösung. Reizung bei verschiedenem Rollenabstand zur Veranschaulichung des Einflusses der Stärke der Reize auf die Vollkommenheit des Tetanus.

No. 5. Versuch vom 3. III. 06. R. esculent. Versuch mit physiologischer Kochsalzlösung (Aqu. destill.). Superposition und Tetanus. Spontane Kontraktionen nach 55 Min. erloschen. Nach 95 Min. Zusatz von 1 ccm 1% $CaCl_2$, infolgedessen treten wieder spontane Zuckungen auf; der Tetanus löst sich vorübergehend wieder in Einzelzuckungen auf.

a. Nach 70 Min. Tetanus.

b. 10 Min. nach Zusatz von $CaCl_2$.

c. 27 „ „ „ „ „

No. 6. Versuch vom 21. II. 06. R. tempor. Belastung 2 g. Versuch mit Ringer'scher Lösung mit 1% Traubenzucker ohne KCl.

Nach 40 Min. Tetanus.

No. 7. Versuch vom 8. III. 06. R. tempor. Tetanus bei Vergiftung mit 1% Äther-Ringer-Lösung.

a. Nach 6 Minuten.

b. Nach 22 Minuten.

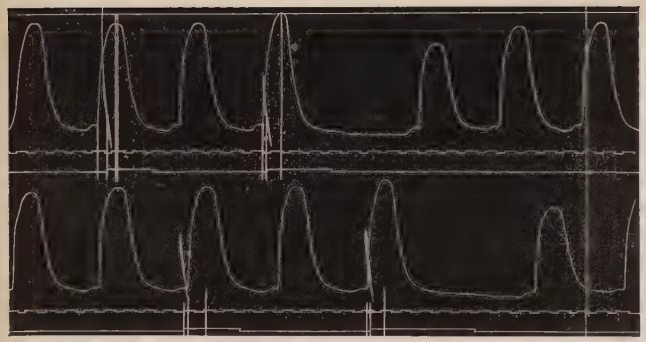
No. 8. Versuch vom 8. III. 06. R. tempor. Tetanus bei Vergiftung mit Alkohol-Zusatz von 2% Spirit. absolut.

Nach 20 Minuten.

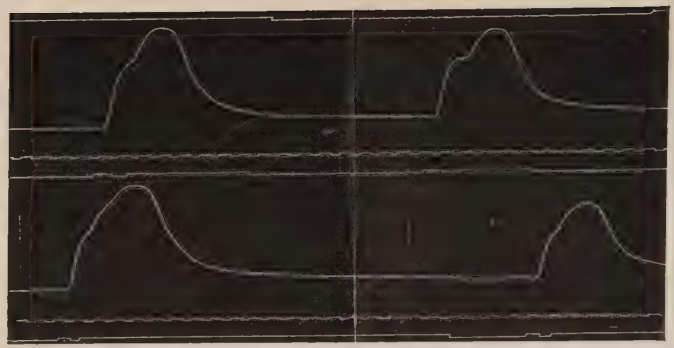
No. 9. Versuch vom 9. IV. 06. R. tempor. Tetanus bei Vergiftung mit Chloroform — 2 Tropfen auf 100 ccm Ringer'sche Lösung. Beachte den Verkürzungsrückstand.

a. Nach 10 Minuten.

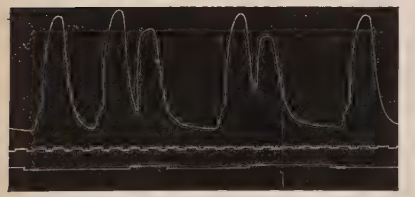
b. 70 Min. nach Aussetzen der Vergiftung. Tetanus.



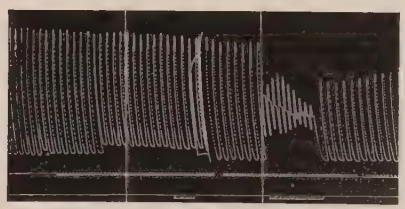
No. 1



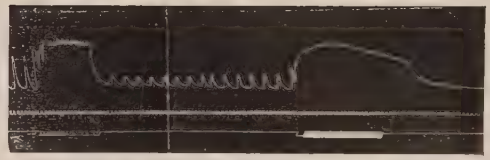
No. 2b



No. 2a

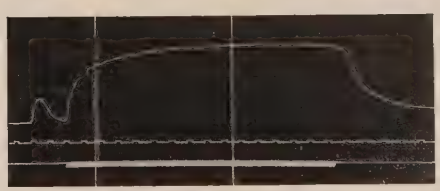


No. 3a

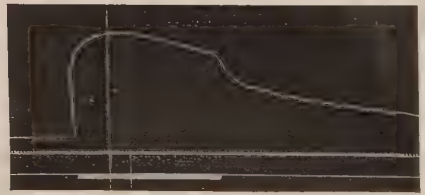


No. 3 c_1

No. 3 c_2

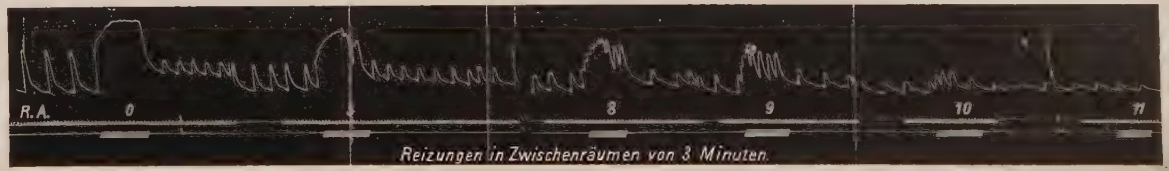


No. 3 c_3

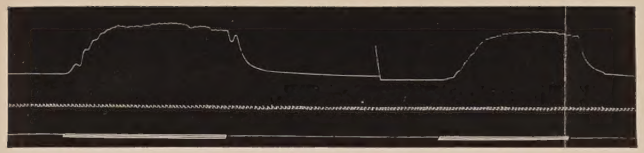


No. 3d

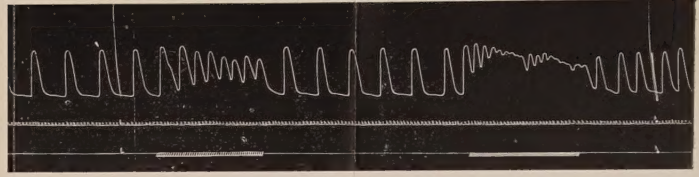
No. 3b



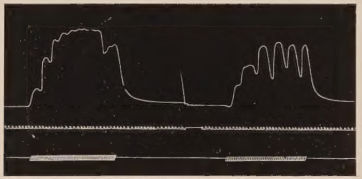
No. 4



No. 5a

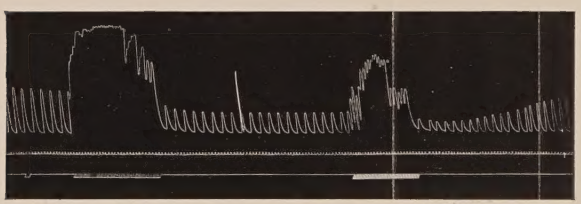


No. 5b

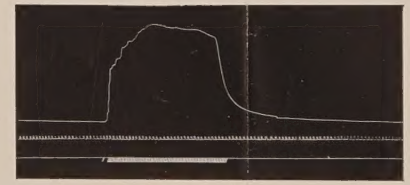


No 5c

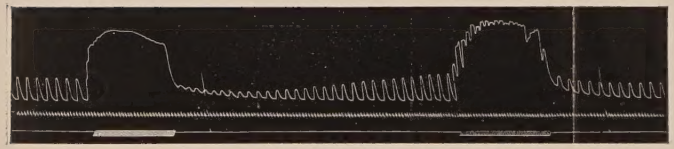
No. 6



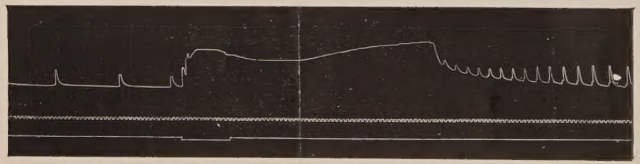
No. 7a



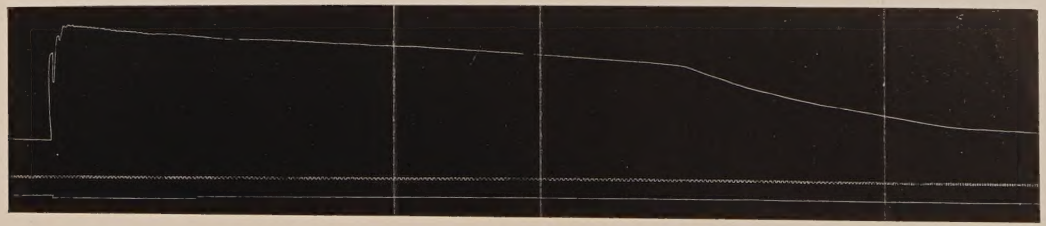
No. 7b



No. 8



No. 9a



No. 9b

Lebenslauf.

Ich, Carl August Christian Friedrich Dreyer, bin geboren am 19. Mai 1874 in Prislich, Amt Grabow, in Mecklenburg-Schwerin, besuchte zuerst das Realprogymnasium zu Grabow, dann von 1891—1893 das Realgymnasium zu Schwerin, bestand Ostern 1893 die Maturitätsprüfung, trat beim Feldart.-Regt. No. 24 als Veterinäraspirant ein, studierte vom Oktober 1905 ab auf der tierärztlichen Hochschule in Berlin, bestand am 21. April 1897 die naturwissenschaftliche Prüfung und am 24. Juni 1899 die tierärztliche Fachprüfung. Nach bestandenem Staatsexamen wurde ich dem Ulanen-Regt. No. 10 in Jüllichau als Unterveterinär zugeteilt, wurde April 1903 zum Oberveterinär befördert und ins Feldart.-Regt. No. 60 in Schwerin versetzt. Im Dezember 1904 wurde ich zur Schutztruppe für Südwestafrika einberufen und kehrte nach einjährigem Aufenthalt in der Kolonie wegen Krankheit im Januar d. J. nach Deutschland zurück.